

Evaluación de la clonidina y la testosterona en el manejo del retraso constitucional del crecimiento

Informe preliminar sobre 21 pacientes

FEDERICO URIBE, VITAL BALTHAZAR,
ARTURO ORREGO, FABIO SAUMET, ANA E RESTREPO

Los sujetos de este estudio fueron 15 niños y 6 niñas con retraso constitucional del crecimiento (edad 13.4 ± 3.1 años, rango 10.9-16). Trece niños y una niña se encontraban en la etapa prepuberal al iniciar el estudio. Con el fin de observar la velocidad de crecimiento (VC) espontánea, los pacientes fueron seguidos por un período de cuatro meses antes de iniciar el tratamiento. Los niños menores de 13 años y todas las niñas recibieron clonidina durante 4 a 12 meses ($0.1 \text{ mg/m}^2/\text{día}$). Con ésta, el grupo de niños incrementó su velocidad de crecimiento de 5.9 ± 3.12 a 7.04 ± 2.23 cm/año y las niñas de 5.53 ± 2.31 a 6.45 ± 1.18 cm/año (NS). Sin embargo, hubo dos grupos claramente discernibles: los que respondieron a la clonidina y los que no lo hicieron. En los niños que respondieron la VC espontánea antes de la clonidina fue significativamente menor que la de los que no respondieron (3.8 ± 3.27 vs. 7.67 ± 1.66 cm/año) ($p < 0.05$). Para las niñas las cifras fueron 3.5 ± 0.86 y 7.57 ± 0.4 cm/año, respectivamente ($p < 0.01$).

Nueve niños recibieron enantato de testosterona (250 mg IM/mes por cuatro dosis); cinco de ellos habían recibido clonidina previamente. La VC antes de la testosterona (5.0 ± 2.59 cm/año) en comparación con post-testosterona (9.26 ± 2.4 cm/año) fue significativamente menor ($p < 0.01$).

El retraso de la maduración esquelética definido por el índice edad ósea/edad cronológica no influyó en la respuesta eventual a la clonidina, ni tal respuesta fue atribuible a un

DR. FEDERICO URIBE, Profesor Asociado, Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. DR. VITAL BALTHAZAR, Profesor Titular, Sección de Endocrinología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. DR. ARTURO ORREGO, Profesor Titular, Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. DR. FABIO SAUMET, Profesor Titular, Sección de Adolescentes, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. LIC. ANA E. RESTREPO, Enfermera Salubrista, Profesora Asociada, Departamentos de Medicina Interna y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

incremento en el índice de maduración sexual (Tanner) durante el tratamiento con esta droga. Se concluye que una velocidad de crecimiento espontánea subnormal (menos de 4 cm/año) parece tener un valor predictivo para una eventual respuesta de estos niños a la clonidina. Se necesita un mayor número de casos para conclusiones más definitivas.

PALABRAS CLAVE

**RETRASO CONSTITUCIONAL
DEL CRECIMIENTO
BAJA TALLA
CLONIDINA
ENANTATO DE TESTOSTERONA**

INTRODUCCION

Se define como retraso constitucional del crecimiento (RCC) la condición en que la talla está por debajo del tercer percentil en las curvas de crecimiento de Tanner-Whitehouse, asociada a un retraso similar en la maduración esquelética (Atlas de Greulich y Pyle) y sin que existan deficiencias hormonales (Hormona del crecimiento [GH], de tiroides), nutricionales, psicosociales u otras.

El RCC ha sido considerado clínicamente como una variante normal que no amerita en la mayoría de los casos un manejo farmacológico (1). La observación periódica y la explicación detallada del fenómeno al paciente y a su familia son medidas imprescindibles, que a menudo logran disipar los temores y recuperar la autoconfianza. Existen, sin embargo, algunos niños, principalmente varones, que no responden a estas medidas y muestran un aislamiento progresivo de su grupo social, disminución del rendimiento académico, ansiedad creciente y depresión (2). En ellos se han utilizado diferentes modalidades terapéuticas encaminadas a incrementar la velocidad de crecimiento (VC) y, en algunos casos, la maduración sexual.

Se han reportado resultados satisfactorios en niños con la utilización de testosterona, oxandrolona y gonadotrofina coriónica humana (3-5); estos productos, sin embargo, no son recomendables en niñas por la posibilidad de inducir efectos virilizantes secundarios.

La utilización de drogas neuroactivas en el tratamiento de niños de corta estatura ha abierto en los últimos años un nuevo campo de investigación. La administración de bromocriptina o L-Dopa a niños con retardo del crecimiento intrauterino o deficiencia de GH puede inducir un incremento en la VC (6-8). Otros autores demostraron que la administración de clonidina por períodos cortos (6-12 meses) incrementaba la VC en niños con RCC (9-12). Teniendo en cuenta los costos relativamente bajos de esta modalidad terapéutica, su baja incidencia de efectos colaterales y la posibilidad de utilizarla en niños de ambos sexos, consideramos que sería importante evaluar en nuestro medio la eficacia de la clonidina para acelerar el crecimiento de niños con diagnóstico de RCC. Adicionalmente, en algunos varones, comparamos la respuesta a la clonidina con la obtenida mediante la aplicación intramuscular de testosterona.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 15 niños y 6 niñas con RCC (13); el rango de edades estuvo entre 10.9 y 16 años y el promedio fue 13.4 ± 3.1 años. Trece niños y una niña se encontraban en la etapa prepuberal al comenzar el tratamiento mientras que dos niños y cinco niñas mostraban signos incipientes de desarrollo puberal (estadio 2 en la clasificación Tanner; niñas: S2, niños: P2).

Todos los pacientes presentaban un retraso significativo de la edad ósea de acuerdo al Atlas de Greulich y Pyle (14) y ninguno tenía evidencia de enfermedad tiroidea, deficiencia clásica de GH, privación psicosocial, desnutrición o síndrome dismórfico; a todos se les practicaron examen clínico y los siguientes análisis de laboratorio: glicemia, creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hemograma, citoquímico de orina, tiroxina y triiodotironina (RIA), hormona tiroestimulante (método inmuno-radiométrico) y prueba de estímulo para la secreción de GH con ejercicio exhaustivo durante 20 minutos. Si los resultados de esta última prueba no eran satisfactorios se solicitaba una nueva prueba de estímulo con insulina y/o clonidina. En la prueba de estímulo con insulina se sangraban los pacientes cada 20 minutos durante un intervalo de 120 minutos. En la realizada con clonidina se obtenían muestras cada 15 minutos durante 180 minutos. La GH se determinó por RIA y se consideró normal un incremento mayor

de 7 ng/ml sobre los valores basales (16). A todos los pacientes se les practicaron radiografías simples de cráneo y silla turca.

En una primera fase de 4 meses se observó el crecimiento espontáneo de cada paciente y, a partir de él, se calculó la VC por año; en dicho lapso se practicaron los exámenes mencionados.

En la segunda fase se observó la VC bajo el influjo de clonidina o testosterona; a los niños menores de 13 años y a todas las niñas se les prescribió clonidina (0.1 mg/m²/día). A los niños mayores de 13 años se les inició en forma aleatoria clonidina a la dosis mencionada o enantato de testosterona 250 mg IM cada mes por cuatro dosis. El período de observación durante esta fase fluctuó entre 4 y 12 meses. Con el fin de comparar en un mismo paciente las dos modalidades terapéuticas se administró a 5 niños clonidina durante 4 meses y después testosterona.

Se evaluó la talla al comienzo del estudio y después cada 4 meses utilizando una báscula Detecto con tallímetro rígido incorporado; la medición fue practicada siempre por el mismo investigador acompañado, cada vez, de otro miembro del equipo.

Los resultados se informaron en términos de promedio aritmético y desviación estandar ($\bar{X} \pm SD$)

RESULTADOS

En la Tabla N° 1 se presenta la distribución por sexo, edad cronológica y edad ósea.

Los resultados de los niños y las niñas tratados con clonidina se presentan en las Tablas números 2 y 3.

Los 11 niños, con edad cronológica promedio de 13.37 años mostraron una VC espontánea promedio de 5.9 ± 3.12 cm/año. Durante el tratamiento con clonidina su VC aumentó a 7.04 ± 2.23 cm/año. La diferencia no fue significativa. Tampoco lo fue la de las 6 niñas (edad cronológica promedio 12.68 años) cuya VC espontánea era de 5.5 ± 2.31 cm/año y pasó a 6.45 ± 1.18 cm/año durante la utilización de la clonidina. Sin embargo, en los niños se pudieron discernir dos subgrupos (Tabla N° 4): los 5 que presentaron y los 6 que no presentaron alguna respuesta a la clonidina: los primeros pasaron de una VC espontánea de 3.8 ± 3.27 cm/año a una de 6.86 ± 3.05 cm/año ($p < 0.05$); además, su VC espontánea fue significativamente menor ($p < 0.05$) que la de los que no respondieron.

De las seis niñas hubo tres con alguna respuesta a la clonidina; su VC espontánea (3.5 ± 0.86 cm/año) era significativamente menor ($p < 0.01$) que la de las tres que no tuvieron ninguna respuesta (7.57 ± 0.4

TABLA N° 1

DISTRIBUCION POR SEXO, EDAD CRONOLOGICA Y EDAD OSEA

SEXO	NUMERO	EDAD CRONOLOGICA	EDAD OSEA
		PROMEDIO $\bar{X} \pm SD$	PROMEDIO $\bar{X} \pm SD$
Hombres	15	13.6 ± 1.2	10.0 ± 1.4
Mujeres	6	12.7 ± 1.4	11.0 ± 0.9
TOTAL	21	13.4 ± 3.1	10.3 ± 1.3

\bar{X} = Media o promedio aritmético. SD = Desviación estándar

y en porcentajes. Para la diferencia de medias se utilizó el test T de Student pareado ya que los pacientes son su propio control. Los resultados se interpretaron como no significativos ($p > 0.05$), significativos ($p < 0.05$) y muy significativos ($p < 0.01$).

cm/año) (Tabla N° 5).

Los cambios en la VC durante el tratamiento en los subgrupos sin respuesta a la clonidina no fueron significativos en ninguno de los dos sexos (Tablas N° 4 y 5).

TABLA N° 2

RESULTADOS EN NIÑOS TRATADOS CON CLONIDINA

Número	EC	EO	O/C	VA	VD	TANNER	
						A	D
1	12.4	8.0	0.645	4.5	4.5		
2	13.9	11.0	0.791	9.0	10.0	2	3
3	12.2	10.5	0.860	3.0	8.1	1	1
4	11.2	7.0	0.625	3.0	3.6		
5	14.5	10.0	0.689	7.5	7.0		
6	12.7	?		0.0	3.6		1
7	13.5	10.0	0.740	4.0	9.0		
8	13.4	10.0	0.746	8.0	8.0		2
9	14.3	9.0	0.629	8.0	8.0	1	2
10	14.0	11.6	0.828	9.0	6.6	1	3
11	15.0	12.0	0.800	9.0	9.0	1	3
X	13.37	9.91	0.735	5.9	7.04	1.09	1.82
SD	± 1.14	± 1.55	± 0.085	± 3.12	± 2.23	± 0.3	± 1.08
SE				NS	NS		

Abreviaturas: N: número asignado al paciente. EC: edad cronológica en años. EO: edad ósea en años. O/C: edad ósea/edad cronológica. V: velocidad media de crecimiento en cm/año. VA: V antes de la clonidina. VD: V después de la clonidina. Tanner: etapas de maduración sexual (Índice de Tanner). Tanner A: antes de la clonidina. Tanner D: después de la clonidina. X: promedio aritmético. SD: desviación estándar. SE: significancia estadística determinada por Student t Test Pareado. NS: no significativo.

TABLA N° 3

RESULTADOS EN NIÑAS TRATADAS CON CLONIDINA

Número	EC	EO	O/C	VA	VD	TANNER			
						A		D	
						M	P	M	P
12	14.4	11.0	0.763	8.0	7.2	2	1	3	2
13	11.5	10.5	0.913	3.0	4.5	1	1	1	1
14	13.5	10.0	0.740	7.5	6.5	2	1	3	2
15	10.9	10.9	1.000	7.2	6.0	2	1	3	2
16	11.9	?		3.0	8.0	2	1	3	2
17	13.9	12.5	0.899	4.5	6.5	2	1	4	2
X	12.68	10.98	0.863	5.5	6.45	1.83	1	2.83	1.83
SD	± 1.43	± 0.936	± 0.109	± 2.31	± 1.18	± 0.41	0	± 0.98	± 0.41
SE				NS	NS				

Abreviaturas: ver Tabla N° 2. M: mama. V: vello púbico.

No hubo correlación entre el retardo de la maduración esquelética (índice: edad ósea/edad cronológica) y la presencia o no de respuesta a la clonidina (Tabla N° 6)

MADURACION SEXUAL

En los 8 pacientes (5 niños y 3 niñas) que incrementaron la VC durante el tratamiento con clonidina hubo los siguientes cambios en cuanto a la madura-

TABLA Nº 4

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN NIÑOS ANTES Y DESPUES DE CLONIDINA

RESPUESTA n = 5		NO RESPUESTA n = 6	
1	2	3	4
VC-AC 3.8 ± 3.27	VC-DC 6.86 ± 3.05	VC-AC 7.67 ± 1.66	VC-DC (a) 7.18 ± 1.56 (b)
1 vs 2: p < 0.05 1 vs 3: p < 0.05 3 vs 4: no significativo		Student t Test Pareado	
a) VC-AC: velocidad de crecimiento antes de la clonidina VC-DC: velocidad de crecimiento después de la clonidina b) En cm/año $\bar{X} \pm S$			

TABLA Nº 5

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN NIÑAS ANTES Y DESPUES DE CLONIDINA

RESPUESTA n = 3		NO RESPUESTA n = 3	
1	2	3	4
VC-AC 3.5 ± 0.86	VC-DC 6.33 ± 1.75	VC-AC 7.57 ± 0.4	VC-DC (a) 6.57 ± 0.6 (b)
1 vs 2: no significativo 1 vs 3: p < 0.01 3 vs 4: NS		Student t Test Pareado	
a) y b) ver Tabla Nº 4			

ción sexual (índice de Tanner): cuatro niños y una niña permanecieron prepuberales; un niño pasó del estadio 2 al 3; dos niñas pasaron del estadio 2 de desarrollo mamario al 3 y al 4 respectivamente.

En los 9 pacientes (6 niños y 3 niñas) que no incrementaron la VC durante el tratamiento con clonidina los cambios de maduración sexual fueron como sigue: dos niños permanecieron prepuberales y cuatro pasaron durante el tratamiento de ser prepuberales a los estadios 2 (2 casos) y 3 (2 casos) del índice de Tanner. Las tres niñas pasaron del estadio 2 al 3 de desarrollo mamario.

NIÑOS TRATADOS CON TESTOSTERONA Y CLONIDINA

De nueve niños cuya VC espontánea era 5.0 ± 2.59 cm/año hubo cinco que recibieron clonidina y alcanzaron una VC de 6.34 ± 2.3 cm/año; ellos y cuatro más recibieron posteriormente testosterona con lo cual su VC se incrementó a 9.26 ± 2.4 cm/año ($P < 0.01$). En los 5 niños que recibieron clonidina y testosterona se incrementó la VC a 8.74 ± 2.8 cm/año (Tablas Nº 7 y 8)

TABLA Nº 6

RETARDO DE LA MADURACION ESQUELETICA* Y RESPUESTA A LA CLONIDINA

GRUPO	NIÑOS	NIÑAS
Sin respuesta	0.7182 ± 0.09	0.830 ± 0.14
Con respuesta	0.7524 ± 0.09	0.906 ± 0.03
Significancia	No significativo	No significativo

* Edad ósea / Edad cronológica = O/C

TABLA Nº 7

RESULTADOS EN NIÑOS TRATADOS CON CLONIDINA Y/O TESTOSTERONA

Número	EC	EO	O/C	VA	VDC	VDT	TANNER AT	TANNER DT
1	12.4	8.0	0.645	4.5	4.5	10.8	1	2
6	12.7	?	-----	0.0	3.6	8.0		2
7	13.5	10.0	0.740	4.0	9.0	4.2		2
8	13.4	10.0	0.746	8.0	8.0	9.7	2	3
10	14.0	11.6	0.828	9.0	6.6	11.0	3	3
18	14.9	11.0	0.738	5.0	----	12.0		2
19	12.8	9.5	0.742	4.5	----	11.0		2
20	16.0	?	-----	6.0	----	7.6	3	4
21	13.6	10.0	0.73	4.0	----	9.0	1	3
\bar{X}	13.7	10.0	0.738	5.0	6.34	9.26	1.56	2.55
SD	± 1.14	± 1.14	± 0.053	± 2.59	± 2.3	± 2.4	± 0.88	± 0.73

Significancia: ver Tabla Nº 8

Abreviaturas: ver Tabla Nº 2. VA: Velocidad media antes de clonidina y testosterona. VDC: Velocidad media después de clonidina. VDT: Velocidad media después de testosterona. Tanner AT: antes de la testosterona. Tanner DT: después de la testosterona.

TABLA Nº 8

RESULTADOS T DE STUDENT PARA NIÑOS TRATADOS CON CLONIDINA Y TESTOSTERONA

GRUPOS	Número	P
Espontáneo/Clonidina	5	No significativo
Testosterona/Clonidina	5	< 0.01
Testosterona/Espontáneo	9	< 0.01

DISCUSION

Este estudio confirma los hallazgos de Rosenfeld y colaboradores (3) sobre la efectividad de un tratamiento corto con enantato de testosterona para acelerar el crecimiento e inducir características sexuales secundarias en niños con RCC. Según estos autores la aplicación de testosterona a la dosis y con la frecuencia y duración empleadas en su estudio, no induce maduración ósea acelerada con respecto al grupo control. En su investigación la talla final no fue significativamente diferente de la prevista. La mayo-

ría de nuestros pacientes tratados con testosterona no han alcanzado aún su talla final por lo que, en esta fase del estudio, no es posible hacer precisiones al respecto. En lo referente al esquema de aplicación de la hormona pueden hallarse diversas recomendaciones: aplicación de 4 inyecciones IM de 200 mg, con intervalos de 3 semanas (3) o suministro de 50 mg de la hormona cada mes durante 1.2 ± 0.3 años (17). No hay diferencias significativas entre los resultados de estos dos grupos de investigadores. En nuestra experiencia con la utilización de testosterona para el RCC, según el esquema mencionado, no hemos encontrado complicaciones ni efectos adversos.

Con respecto a la clonidina el análisis de los resultados es más complejo: como grupo tanto los niños como las niñas tuvieron durante su administración una VC mayor que la previa al tratamiento pero la diferencia no fue significativa. Sin embargo, en ambos sexos se pudieron discernir dos subgrupos según que hubiera habido, o no, aumento de la VC: los pacientes que respondieron a la clonidina habían presentado una VC espontánea significativamente menor que la de los que no respondieron; además en los niños, pero no en las niñas, la VC alcanzada con la droga fue significativamente más alta que la previa al tratamiento. Por lo reducido del grupo de niñas es preciso incrementar el número de casos para poder llegar a conclusiones firmes.

No hubo correlación entre la respuesta a la clonidina y la maduración sexual (Índice de Tanner) (Tablas Nº 2 y 3): dado que 4 de los 5 niños y una de las 3 niñas que incrementaron su VC con la clonidina permanecieron prepuberales durante todo el período de observación y tratamiento, no puede arguirse que el aumento en la VC se debió al advenimiento de la pubertad.

Estas observaciones sugieren que la clonidina es útil en el subgrupo de pacientes con VC subnormal pero que no tienen una deficiencia clásica de GH; algunos de ellos podrían estar en el grupo de niños que, según Spiliotis y colaboradores (16), sufren una disfunción neurosecretora de la hormona. Se necesitan investigaciones más amplias para definir la duración óptima del tratamiento en los niños que muestran con la clonidina una aceleración del crecimiento; a parecer no debería insistirse en administrarla a los que durante los 4 a 6 primeros meses de terapia no incrementan su VC. Hasta el momento no es posible dar respuesta a la inquietud de si este

tratamiento puede mejorar en algunos pacientes la talla final prevista. Cabe anotar, por otra parte, que no se observaron efectos adversos de la clonidina sobre la VC ni sobre la maduración sexual.

Nuestros resultados indican además que los niños mayores de 13 años con VC normal (4 cm/año), prepúberes o con maduración sexual incipiente (P - 2) responden con una mayor aceleración del crecimiento con la testosterona que con la clonidina.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que la clonidina tiene la capacidad de acelerar el crecimiento de algunos niños con RCC y que la mayor aceleración se produce en los que, durante la fase de observación, muestran menor VC. Algunos de éstos podrían reclasificarse como portadores de una disfunción neurosecretora de la hormona del crecimiento. El incremento en la VC mediado por la clonidina no depende de cambios en la maduración sexual.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. William Mejía por su colaboración durante la fase de planificación del proyecto. Al Estadístico de Salud Daniel Hoyos por su colaboración en el análisis estadístico. Al Dr. Alberto Abad por la evaluación de los resultados y las recomendaciones sobre la forma de presentarlos.

SUMMARY CLONIDINE AND TESTOSTERONE IN PATIENTS WITH CONSTITUTIONAL DELAYED GROWTH

Constitutional delayed growth (CDG) is defined as that condition in which height is below the third percentile in Tanner Whitehouse growth curves, associated to a similar delay in skeletal maturity (Greulich and Pyle Atlas), and to the absence of deficiencies of Growth and Thyroid hormones or of nutritional and psychosocial conditions.

The subjects of this study were 15 boys and 6 girls (age 13.4 ± 3.1 years, range 10.9-16). Thirteen boys and 1 girl were at a prepuberal stage of development at the beginning of the study. In order to check the spontaneous growth velocity (GV), the patients were followed for a

four-month period before starting any treatment.

The boys under 13 years and all the girls received clonidine during a 4-12 month period ($0.1 \text{ mg/m}^2/\text{day}$). With this drug the boys increased their GV from $5.9 \pm 3.12 \text{ cm/year}$ to $7.04 \pm 2.23 \text{ cm/year}$ (NS), and the girls from 5.53 ± 2.31 to $6.45 \pm 1.18 \text{ cm/year}$ (NS). However, two subgroups were clearly differentiated: the children who had some response to clonidine and those who did not. In the boys that responded, the spontaneous GV before clonidine was significantly less than that of those who did not respond (3.8 ± 3.27 vs $7.67 \pm 1.66 \text{ cm/year}$) ($p < 0.05$). The figures for the girls were 3.5 ± 0.86 and $7.57 \pm 0.4 \text{ cm/year}$, respectively ($p < 0.01$).

Nine boys received Testosterone Enantate (250 mg I.M./month for four doses); five of them had previously received clonidine. The GV before Testosterone, 5.0 ± 2.59 compared to post-testosterone, $9.26 \pm 2.4 \text{ cm/year}$ was significantly lower ($p < 0.01$).

The delay in skeletal maturation, as defined by the bone age/chronological age index, did not have any bearing on the eventual response to clonidine, nor this response was attributable to a progress in the sexual maturity index (Tanner) during treatment with clonidine.

We conclude that a subnormal spontaneous GV (less than 4 cm/year) in these children, may have a predictive value for an eventual response to clonidine treatment. Yet, more cases need to be studied to be able to draw finer conclusions.

BIBLIOGRAFIA

1. WILKINS L. The diagnosis and treatment of endocrine disease in childhood and adolescence. 3a ed. Springfield: Charles C. Thomas, 1965.
2. STEINHAUSEN HC, STAHNKE N. Psychoendocrinological studies in dwarfed children and adolescents. *Arch Dis Child* 1976; 51: 778-783.
3. ROSENFELD RG, NORTHCRAFT GB, HINTE RL. A prospective, randomized study of testosterone treatment of constitutional delay of growth and development in male adolescents. *Pediatrics* 1982; 69: 681-687.
4. STANHOPE R, BUCHANAN CR, FENN GC, PREECE MA. Double blind placebo controlled trial of low dose oxandrolone in the treatment of boys with constitutional delay of growth and puberty. *Arch Dis Child* 1988; 63: 501-505.
5. MACGILLIURAY MH. Disorders of growth and development. In: FELIG P, BAXTER JD, BROADUS AE, FROHMAN LA, eds. *Endocrinology and metabolism*. 2a ed. New York: McGraw Hill, 1987: 1.581.
6. HUSEMAN CA. Growth enhancement by dopaminergic therapy in children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 514-519.
7. HUSEMAN CA, HASSING JM. Evidence for dopaminergic stimulation of growth in some hypopituitary children. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 419-425.
8. HUSEMAN CA, HASSING JM, SIBILIA MC. Endogenous dopaminergic dysfunction: a novel form of human growth hormone deficiency and short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 484-490.
9. PINTOR C, CELLA SG, CORDA R, et al. Clonidine accelerates growth in children with impaired growth hormone secretion. *Lancet* 1985; 1: 1.482-1.485.
10. PINTOR C, LOCHE S, CORDA R, et al. Clonidine treatment for short stature. *Lancet* 1987; 1: 1.226-1.230.
11. LOCHE C, PUGGIONI R, FANNI T, et al. Augmentation of growth hormone secretion in children with constitutional growth delay by short term clonidine administration: a pulse amplitude-modulated phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 426-430.
12. CASTRO-MAGANO M, ANGULO M, FUENTES B, et al. Effect of prolonged clonidine administration on growth hormone concentrations and rate of linear growth in children with constitutional growth delay. *J Pediatr* 1986; 109: 784-787.
13. TANNER JM, WHITEHOUSE RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51: 170-179.
14. GREULICH WW, PYLE SE. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2a ed. Stanford: Stanford University Press, 1959.
15. GIL-AD L, TOPPEN E, LARON Z. Oral clonidine as a growth hormone stimulation test. *Lancet* 1979; 2: 278-280.
16. SPILIOTIS BE, AUGUST GP, HUNG W, et al. Growth hormone neurosecretory dysfunction: a treatable cause of short stature. *JAMA* 1984; 251: 2.223-2.230.
17. RICHMAN RA, KIRSH LR. Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay in growth and development. *N Eng J Med* 1988; 319: 1.563-1.567.